Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Inl. Exh. 19

# Beiträge

zur

# Pharmakologie der Mischnarkose.

## Combination der Localanästhetica.

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

**Hohen medicinischen Facultät**

der

**Königlichen Universität Greifswald**

vorgelegt von

**Leo Zorn,**
approb. Arzt aus Greifswald.

*Mit 3 Abbildungen.*

Berlin 1913.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Eingereicht am 25. Februar 1913.

---

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen medicinischen Facultät der Königlichen Universität Greifswald.

Decan: Prof. Dr. Römer.
Referent: Prof. Dr. M. Kochmann.
Correferent: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. H. Schulz.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift f. exp. Pathologie u. Therapie. 12. Band.

Meinen Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154012_0144

Die vorliegenden Untersuchungen stellen einen Beitrag zu der Frage dar, ob die Combination von Narcotica einen Vorzug gegenüber der Anwendung der einzelnen Substanzen gewährt[1]). Im besonderen werden hier die localanästhetisch wirkenden Substanzen, über deren Combinationswirkungen zur Zeit der Inangriffnahme und Fertigstellung der experimentellen Untersuchungen noch keine Literaturangaben vorlagen, von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet werden. Gleichzeitig soll auch untersucht werden, ob das von Bürgi[2]) im Jahre 1910 aufgestellte Gesetz, dem zu Folge bei Combination von Substanzen aus verschiedenen Wirkungsreihen Potencirung, bei Substanzen aus den gleichen Reihen Addirung der Wirkung eintreten solle, auch für die Localanästhetica Gültigkeit besitzt.

Meine Versuche, die unter Leitung des Herrn Privatdocenten Prof. Dr. M. Kochmann entstanden sind, zerfallen zeitlich in zwei verschiedene Versuchsserien, die aus verschiedenen Gründen auch eine gesonderte Besprechung erfordern.

## 1. Die Versuche im Winter 1910/11.

Es gelangten in dieser Periode zur Untersuchung sämmtliche Combinationen zu zweien folgender Substanzen, die immer in 0,65proc. Kochsalzlösung gelöst wurden: 1. Cocain, 2. Novocain, 3. Stovain, 4. Alypin, 5. $\beta$-Eucain, 6. Tropacocain.

Die Versuche wurden ausnahmslos an Rana fusca angestellt und die Versuchsanordnung, die wir wählten, schloss sich zunächst an den Türck'schen Versuch an: Als Maass für die anästhesirende Kraft wurde diejenige Concentration des Anästheticums angesehen, die soeben genügte, um nach 10 Minuten langer Einwirkung die Haut eines Froschbeines

---

1) Ostern 1910 stellte die medicinische Facultät der Universität die Preisaufgabe, die Wirkung der Combination von anästhetisch wirkenden Arzneimitteln zu untersuchen. Die hier veröffentlichten experimentellen Untersuchungen bilden einen Theil der Arbeit, die mit dem Facultätspreis ausgezeichnet wurde.

2) E. Bürgi, Deutsche med. Wochenschr., S. 20 und 62. 1910.

gegenüber einem bestimmten Reize unempfindlich zu machen. Als Reiz diente eine 0,3 proc. Salzsäurelösung, als unempfindlich wurde die Haut angesehen, wenn beim Eintauchen des Fusses in die Salzsäure eine Reflexbewegung nicht eintrat.

Aus später ersichtlichen Gründen sei die Technik auch im Einzelnen angegeben: Bei einer Rana fusca wurde durch einen Scheerenschlag das Hirn vom Rückenmark getrennt, das Hirn ausgebohrt, das Herz durch eine Ligatur abgebunden. Auf diese Weise gelang es, die zu untersuchende Haut vor jeder Beeinflussung durch den Blutkreislauf und die nervösen Hirncentren zu schützen. An einem durch die Kiefer gezogenen Faden wurde dann der Frosch an einem Galgen aufgehängt. Die Schenkel wurden einmal in einer grösseren Menge 0,65 proc. Kochsalzlösung abgespült und dann 5 Minuten darin hängen gelassen, um die etwa noch von der Durchschneidung her im Rückenmark bestehenden Erregungszustände abklingen zu lassen. Nach 5 Minuten wurde dann untersucht, ob das Präparat normal erregbar war. Die Schenkel wurden zu diesem Zweck mit Fliesspapier vorsichtig abgetupft und einzeln in ein Uhrschälchen mit 0,3 proc. Salzsäurelösung 10 Secunden lang eingetaucht. Trat an beiden Schenkeln die Reflexzuckung ein, so wurde nun das eine Bein 10 Minuten lang in das in einem zylinderförmigen Gläschen befindliche Anästheticum gebracht, das andere, das zur Controle dienen sollte, wieder in 0,65 proc. Kochsalzlösung. Von der anästhesirenden Flüssigkeit war das Bein immer bis über das Kniegelenk bedeckt. Nach 10 Minuten wurden darauf wieder beide Beine abgespült, abgetupft und mit Salzsäure geprüft. Es wurde darauf geachtet, dass möglichst der ganze Fuss mit Salzsäure in Berührung kam, nie jedoch über das Cruro-Tarsalgelenk hinaus. Das Ergebniss der Salzsäureprüfung wurde nur dann als maassgebend angesehen, wenn bei dem Controlfuss noch eine Zuckung auftrat, was fast ausnahmslos geschah; Vorversuche ergaben auch, dass das Präparat mindestens 25 Minuten lang normal erregbar blieb. Jede Frosch wurde nur einmal benutzt.

Es wurde zunächst die unter den erwähnten Bedingungen anästhesirende Concentration des Cocains zu ermitteln gesucht. Tabelle 1 giebt die Resultate wieder. + bedeutet Zuckung, es ist keine Anästhesie eingetreten, — bedeutet also Anästhesie. Die Zahl der Zeichen bedeutet die Zahl der Versuche.

Tabelle 1. **Cocain.**

| | | |
|---|---|---|
| 3,0 | pCt. | + |
| 3,25 | „ | − + |
| 3,5 | „ | + + + + |
| 3,75 | „ | − + − + |
| 4,0 | „ | − − − + + + |
| 4,25 | „ | + |
| 4,50 | „ | + |
| 4,75 | „ | + |
| 5,0 | „ | + |
| 6,0 | „ | + + + |

Demnach ist eine auch nur einigermaassen scharfe Bestimmung der anästhesirenden Concentration für Cocain nach dieser Versuchsanordnung unmöglich.

Aehnlich, wenn auch nicht ganz so schlimm, liegen die Verhältnisse beim Stovain (s. Tabelle 2).

Tabelle 2. **Stovain.**

| | | |
|---|---|---|
| 2,1 | pCt. | + |
| 2,5 | „ | + |
| 3,0 | „ | — + |
| 3,25 | „ | + |
| 3,5 | „ | — — + + |
| 3,75 | „ | — |
| 4,0 | „ | + — — |
| 4,2 | „ | — |
| 4,5 | „ | — — |
| 5,0 | „ | — |

Danach schwankt die soeben anästhesirende Concentration bei Stovain von 3—4 pCt. Auch dieser Werth ist zu wenig scharf für quantitative Vergleiche.

Da sich also die Versuchsanordnung, die sich an den Türck'schen Versuch anlehnte, als ungeeignet erwies, gingen wir zu einer anderen Versuchsanordnung über, in der wir das Anästheticum direct auf den Nervus ischiadicus eines Nervenmuskelpräparates einwirken liessen. Damit verliessen wir zwar die sensible Sphäre und gingen auf die motorische über, aber principielle Bedenken stehen dem nicht gegenüber, denn die Unterschiede in der Wirkung der Localanästhetica auf den sensiblen und auf den motorischen Nerven sind nur quantitativer Natur[1]).

In der neuen Versuchsanordnung diente als Maass für die anästhesirende Kraft diejenige Concentration des Anästheticums, die soeben nach 30 Minuten langer Einwirkung den N. ischiadicus eines Frosches für einen bestimmten Reiz leitungsunfähig machte. Als Reiz diente der Oeffnungsschlag eines inducirten Stromes, als leitungsunfähig galt der Nerv, wenn bei Reizung keine Zuckung an der Musculatur des Unterschenkels oder an den Zehen sichtbar war.

Da es zugleich von Wichtigkeit sein konnte, quantitativ das Sinken der Leitungsfähigkeit während der 30 Minuten zu ermitteln, so musste der Reiz gleichmässig abgestuft werden können. Um das zu erreichen, bedienten wir uns der Thatsache, dass, wenn man den secundären Stromkreis in einer Achsenebene beider Stromkreise dreht, die Stromstärke des inducirten Stromes bei gleich bleibenden Widerständen umgekehrt proportional ist dem Sinus des Drehungswinkels. Dreht man den secundären Stromkreis von dem Winkel $0^0$ auf $90^0$, so sinkt dabei die Stromstärke (J) von der (bei festem Rollenabstande) maximalen auf 0, während umgekehrt der Sinus von 0 auf 1 steigt (s. Fig. 1). Wir wählten eine Abstufung in 100 Theilen. Die Scala (S) wurde derart an dem Inductionsapparat angebracht, dass ein an der secundären Rolle befestigter Zeiger auf ihr spielte. Die übrige Versuchsanordnung giebt Fig. 2 wieder:

Der primäre Stromkreis eines du-Bois-Reymond'schen Schlitteninductoriums wird durch einen Accumulator A (2,2 Volt) gespeist. In den primären Stromkreis ist ein Quecksilberstromschlüssel eingeschaltet, ferner der Elektromagnet eines Kronecker'schen Abblendungsapparates (Ab), der den Schliessungsstrom abblendete. In den secundären Stromkreis des Schlitteninductoriums war ausser dem Kronecker'schen Apparat eine Pohl'sche Wippe (W) eingeschaltet, die es gestattete, den Oeffnungsstrom nach Belieben zu den Elektroden (E' oder E'') des Lagerapparates (L) für das Nervenmuskelpräparat zu leiten. Den Lagerapparat (L) giebt Fig. 3 in Grund- und Aufriss wieder:

1) Siehe u. a. O. Gros, Ueber die Narcotica und Localanästhetica. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. S. 80. 1910.

Fig. 1

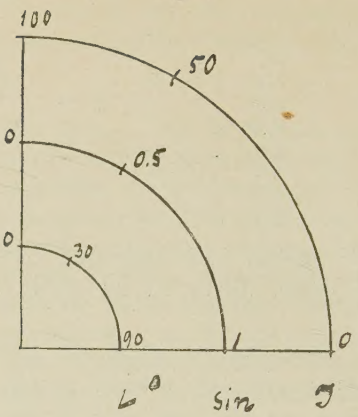
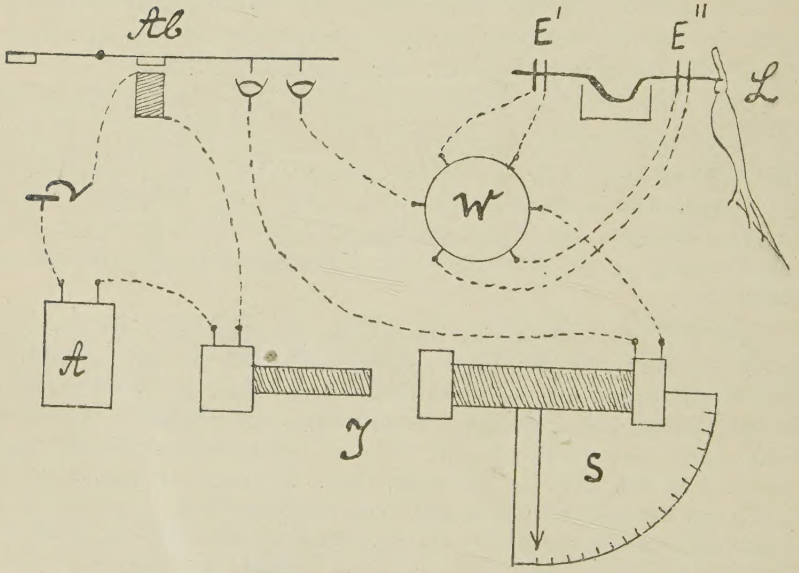
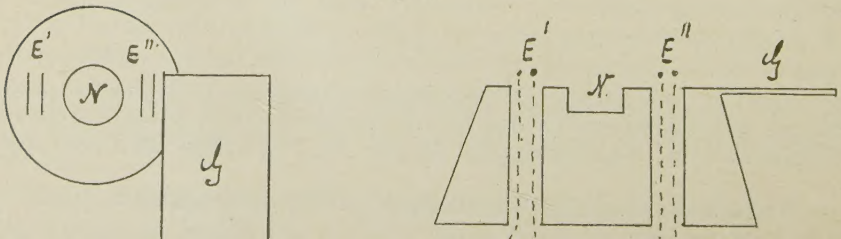



Fig. 2.




J = Schlitteninductorium. A = Accumulator. Ab = Abblender. W = Wippe.
L = Lagerapparat. S = Scala.

Fig. 3.



In die Mitte der kleineren Kreisfläche eines stumpfen Kegels aus Kork wurde ein Näpfchen (N) aus Ebonit von ca. 1 cm Durchmesser und $^1/_2$ cm Tiefe eingelassen. Zu beiden Seiten des Näpfchens wurde der Kork durchbohrt und durch die Bohrungen die Drähte von den entsprechenden Klemmen der Pohl'schen Wippe geleitet und zu den Elektroden (E′ und E″) umgeschaltet. Die Isolirung der Drähte geschah mit Holzkeilen und einer Mischung von Mennige und Wachs. In Fortsetzung der Oberfläche des Korks war eine Glasplatte (G) angebracht, auf der der Schenkel ruhen sollte. Der ganze Lagerungsapparat stand in einer feuchten Kammer.

Der Versuch ging im Einzelnen folgendermaassen vor sich: Von Rana fusca wurde ein Nervenmuskelpräparat angefertigt; dabei wurde der N. ischiadicus bis hinauf an die Wirbelsäule präparirt und die Hälfte des entsprechenden Segmentes der Lendenwirbelsäule daran gelassen, um den Nerven lang genug zu erhalten (immer mindestens 1 cm) und ein Austrocknen des freien Endes zu verhindern. Das Präparat wurde dann auf den Lagerapparat gebracht. Der Unterschenkel kam auf die Glasplatte (G), der Nerv über die Elektroden E″, durch den Napf (N) und über die Electroden E′. Dann wurde mit von 0 an steigenden Reizen erst an E′, dann an E″ gereizt und so die normale Erregbarkeit des Präparates festgestellt. Dann wurde sofort das Näpfchen mit dem Anästheticum gefüllt und in Pausen von meist 5 Minuten während der 30 Minuten langen Versuchsdauer gereizt. Dabei lieferten die Elektroden E′ diejenigen Werthe, die von dem Anästheticum beeinflusst waren (in den Protokollen mit EA bezeichnet), die Elektroden E″ gaben zur Controle die unbeeinflussten Werthe (in den Protokollen mit E bezeichnet). Durch Verändern der Concentration wurde dann die „Grenzconcentration" ermittelt, bei der soeben nach einer halben Stunde bei Reizung mit Stromstärke 100 keine Zuckung mehr auftrat. Vorversuche zeigten, dass die Präparate weit über eine Stunde ziemlich gleichmässig erregbar blieben.

Zuerst wurde die Grenzconcentration für Cocain bestimmt; hier die Protokolle:

H = Hora, AE = Erregbarkeit vor dem Anästheticum, E = Erregbarkeit vor dem Muskel.

Vers. No. 1. **Cocain 1,5 pCt.** 26.11.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 15 Min. Nachm. | 2 | 5 |
| 6 „ 17 „ „ | 2 | 5 |
| 6 „ 37 „ „ | > 100 | 4 |

In 22 Min. Anästhesie.

Vers. No. 2. **Cocain 1,5 pCt.** 28.11.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 34 Min. Nachm. | 2 | 5 |
| 7 „ 36 „ „ | 2 | 4 |
| 7 „ 38 „ „ | 2 | 4 |
| 7 „ 40 „ „ | 2 | 4 |
| 7 „ 42 „ „ | 3 | 4 |
| 7 „ 44 „ „ | 4 | 4 |
| 7 „ 46 „ „ | 6 | 4 |
| 7 „ 48 „ „ | 7 | 5 |
| 7 „ 50 „ „ | 23 | 4 |
| 7 „ 52 „ „ | > 100 | 3 |

In 18 Min. Anästhesie.

Vers. No. 3. **Cocain 1,25 pCt.***) 5.12.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 8 Uhr 0 Min. Nachm. | 2 | 7 |
| 8 „ 5 „ „ | 3 | 4 |
| 8 „ 10 „ „ | 8 | 4 |
| 8 „ 20 „ „ | 35 | 3 |
| 8 „ 25 „ „ | > 100 | 3 |

In 25 Min. Anästhesie.

Vers. No. 4. **Cocain 1 pCt.** 7.12.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 30 Min. Nachm. | 3 | 6 |
| 5 „ 35 „ „ | > 100 | 3 |

In 5 Min. Anästhesie.

*) Anmerkung: Feinere Abstufungen als um 0,25 pCt. wurden im Allgemeinen nicht gemacht, da die Fehlergrenzen ungefähr eben so weit auseinander liegen.

Vers. No. 5. **Cocain 0,75 pCt.** 7.12.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 55 Min. Nachm. | 3 | 11 |
| 6 „ 0 „ „ | 2 | 9 |
| 6 „ 5 „ „ | 5 | 9 |
| 6 „ 10 „ „ | 7 | 7 |
| 6 „ 15 „ „ | 16 | 8 |
| 6 „ 20 „ „ | > 100 | 7 |

In 25 Min. Anästhesie.

Vers. No. 6. **Cocain 0,5 pCt.** 7.12.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 35 Min. Nachm. | 3 | 12 |
| 6 „ 40 „ „ | 3 | 10 |
| 6 „ 45 „ „ | 17 | 11 |
| 6 „ 50 „ „ | 45 | 13 |
| 6 „ 57 „ „ | > 100 | 10 |

In 22 Min. Anästhesie.

Vers. No. 7. **Cocain 0,25 pCt.** 7.12.10

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 10 Min. Nachm. | 2 | 7 |
| 7 „ 15 „ „ | 2 | 5 |
| 7 „ 20 „ „ | 5 | 5 |
| 7 „ 25 „ „ | 4 | 5 |
| 7 „ 30 „ „ | 5 | 5 |
| 7 „ 35 „ „ | 6 | 5 |
| 7 „ 40 „ „ | 7 | 5 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Vers. No. 8. **Cocain 0,25 pCt.** 21.12.10.

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 30 Min. Nachm. | 2 | 8 |
| 6 „ 35 „ „ | 2 | 7 |
| 6 „ 40 „ „ | 2 | 5 |
| 6 „ 45 „ „ | 2 | 5 |
| 6 „ 50 „ „ | 3 | 5 |
| 6 „ 55 „ „ | 3 | 5 |
| 7 „ 0 „ „ | 3 | 5 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Stellt man die Resultate zusammen, so ergiebt sich Tabelle 3.

Tabelle 3. **Cocain.**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,25 pCt. | machen | leitungsunfähig | in | — | , | — |
| 0,50 „ | „ | „ | „ | 22 | Min. | |
| 0,75 „ | „ | „ | „ | 25 | „ | |
| 1,0 „ | „ | „ | „ | 5 | „ | |
| 1,25 „ | „ | „ | „ | 25 | „ | |
| 1,50 „ | „ | „ | „ | 22 | „ | , 18 Min. |

Die Grenzconcentration für Cocain beträgt also 0,25 pCt.

Für die anderen untersuchten Substanzen mögen die Tabellen genügen (Tabellen 4—8).

Tabelle 4. **Novocain.**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,25 pCt. | machen | leitungsunfähig | in | — | , | — |
| 0,50 „ | „ | „ | „ | 15 | Min. | |
| 0,75 „ | „ | „ | „ | 25 | „ | |
| 1,0 „ | „ | „ | „ | 10 | „ | |
| 1,25 „ | „ | „ | „ | 15 | „ | |
| 1,50 „ | „ | „ | „ | 15 | „ | |

Grenzconcentration 0,25 pCt.

Tabelle 5. **Stovain.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,25 pCt. | machen | leitungsunfähig | in | — | |
| 0,50 „ | „ | „ | „ | 25 | Min. |
| 0,75 „ | „ | „ | „ | 25 | „ |
| 1,0 „ | „ | „ | „ | 15 | „ |

Grenzconcentration 0,25 pCt.

Tabelle 6. **Alypin.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,5 pCt. | machen | leitungsunfähig | in | — | |
| 0,75 „ | „ | „ | „ | 30 | Min. |
| 1,0 „ | „ | „ | „ | 25 | „ |

Grenzconcentration 0,5 pCt.

Tabelle 7. **Eucain.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,75 pCt. | machen | leitungsunfähig | in | — | |
| 1,50 „ | „ | „ | „ | — | |
| 2,0 „ | „ | „ | „ | — | |
| 2,25 „ | „ | „ | „ | — | |
| 3,0 „ | „ | „ | „ | — | |
| 3,25 „ | „ | „ | „ | 25 | Min. |
| 3,50 „ | „ | „ | „ | 30 | „ |
| 4,0 „ | „ | „ | „ | 5 | „ |

Grenzconcentration 3,0 pCt.

Tabelle 8. **Tropacocain.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,25 pCt. | machen | leitungsunfähig | in | — , 20 | Min., — |
| 0,50 „ | „ | „ | „ | 30 | Min. |
| 0,75 „ | „ | „ | „ | 20 | „ |
| 1,0 „ | „ | „ | „ | 25 | „ |

Grenzconcentration 0,25 pCt.

Tabelle 9 stellt die einzelnen Grenzconcentrationen zum Vergleich zusammen:

Tabelle 9.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cocain | 0,25 | pCt. | anästhesirt | nicht, | 0,5 | pCt. | soeben |
| Novocain | 0,25 | „ | „ | „ | 0,5 | „ | „ |
| Stovain | 0,25 | „ | „ | „ | 0,5 | „ | „ |
| Alypin | 0,50 | „ | „ | „ | 0,75 | „ | „ |
| Eucain | 3,0 | „ | „ | „ | 3,25 | „ | „ |
| Tropacocain | 0,25 | „ | „ | „ | 0,50 | „ | „ |

Berechnet man zu den soeben anästhesirenden Concentrationen der einzelnen Anästhetica die Molecularconcentrationen, so kann man sich ein Urtheil verschaffen über die relative anästhesirende Kraft der einzelnen Anästhetica, wenn man die des Cocain = 1 setzt (s. Tabelle 10).

Tabelle 10.

| | Conc. in pCt. | Molecularconc. | Relative Kraft |
|---|---|---|---|
| Cocain | 0,5 | $\frac{n}{67,9}$ | 1,0 |
| Novocain | 0,5 | $\frac{n}{54,5}$ | 0,8 |
| Stovain | 0,5 | $\frac{n}{54,3}$ | 0,8 |
| Alypin | 0,75 | $\frac{n}{41,9}$ | 0,62 |
| Eucain | 3,25 | $\frac{n}{10,4}$ | 0,15 |
| Tropacocain | 0,5 | $\frac{n}{56,3}$ | 0,83 |

Bei der Untersuchung der anästhesirenden Kraft der Combinationen der einzelnen Anästhetica kam es nun im Wesentlichen darauf an, eine etwaige Verstärkung der anästhesirenden Kraft festzustellen. Es wurden daher immer die Hälften der beiden eben nicht anästhesirenden Concentrationen zweier Anästhetica miteinander combinirt. Trat dann keine Leitungsunfähigkeit ein, so war keine Potencirung festzustellen. Nur bei den Combinationen mit Cocain wurde auch die Frage untersucht, ob etwa durch die Combination eine Verminderung der anästhesirenden Kraft

einträte; zu diesem Zweck wurden die Hälften der beiden anästhesirenden Concentrationen combinirt. Tabelle 11 giebt die Resultate der Untersuchungen mit der Combination der eben nicht anästhesirenden Grenzconcentrationen wieder.

Tabelle 11.

— bedeutet: keine Anästhesie, 20 Min. bedeutet: Anästhesie in 20 Min. Die Zahl der Angaben entspricht der Zahl der bezügl. Versuche.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cocain | 0,125 pCt. | + | Novocain | 0,125 pCt. | : | — |
| | do. | + | Stovain | 0,125 „ | : | — |
| | do. | + | Alypin | 0,25 „ | : | — |
| | do. | + | Eucain | 1,50 „ | : | — |
| | do. | + | Tropacocain | 0,125 „ | : | 20 Min., —, 25 Min., —. |
| Novocain | 0,125 pCt. | + | Stovain | 0,125 „ | : | — |
| | do. | + | Alypin | 0,25 „ | : | — |
| | do. | + | Eucain | 1,50 „ | : | 30 Min. |
| | do. | + | Tropacocain | 0,125 „ | : | — |
| Stovain | 0,125 pCt. | + | Alypin | 0,25 „ | : | — |
| | do. | + | Eucain | 1,5 „ | : | 30 Min. |
| | do. | + | Tropacocain | 0,125 „ | : | — |
| Alypin | 0,25 pCt. | + | Eucain | 1,5 „ | : | — |
| | do. | + | Tropacocain | 0,125 „ | : | — |
| Eucain | 1,50 pCt. | + | Tropacocain | 0,125 „ | : | 25 Min., 25 Min. |

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass eine Verstärkung der Wirkung über die Addition hinaus nicht eintritt. Bei der Combination Novocain + Eucain und Stovain + Eucain trat allerdings in 30 Minuten Leitungsunfähigkeit ein; 30 Minuten ist aber gerade die Grenze, kann also nicht entscheidend sein. Wenn Tropacocain in der Combination war, so wurde in 4 Fällen innerhalb 30 Minuten die Leitung unterbrochen. Im Ganzen kam Tropacocain in 9 Versuchen zur Verwendung. Anästhesie trat also bei Combinationen mit Tropacocain in 4 unter 9 Fällen auf. Dies erklärt sich dadurch, dass für Tropacocain 0,25 pCt. gerade auf der Grenze der wirksamen und der nicht wirksamen Concentration steht. Tabelle 8 zeigt, dass bei Tropacocain 0,25 pCt. in einem unter 3 Fällen Anästhesie eintrat; das ist nahezu dasselbe Verhältniss wie 4 : 9.

Eine Verminderung der anästhesirenden Kraft bei Combinationen liess sich, soweit diese Versuche ausgedehnt wurden, auch nicht feststellen (s. Tabelle 12).

Tabelle 12.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cocain | 0,25 pCt. | + | Novocain | 0,25 pCt., | Anästhesie in | 30 Min. |
| | do. | + | Stovain | 0,25 „ | „ | 15 „ |
| | do. | + | Alypin | 0,375 „ | „ | 35 „ |
| | do. | + | Eucain | 1,625 „ | „ | 5 „ |
| | do. | + | Tropacocain | 0,25 „ | „ | 15 „ |

35 Minuten bei Cocain + Alypin fällt noch innerhalb der Fehlergrenzen.

Als Resultat der bisherigen Untersuchung ergiebt sich demnach eine einfache Addition der anästhesirenden Kräfte bei den Combinationen der untersuchten Localanästhetica.

## 2. Die Versuche im Sommer 1911.

Die Versuchsanordnung war in dieser Periode die gleiche wie in der vorigen, nur wurde diesmal nicht ein Accumulator von 2,2 Volt, sondern von 2,1 Volt benutzt. Während nun die Versuche im Winter Resultate

von schönster Regelmässigkeit ergeben hatten, zeigten sich hier bald grosse Unterschiede in den Resultaten von Versuchen, die an verschiedenen Tagen angestellt worden waren. So schwankt z. B. die Grenzconcentration für Novocain an verschiedenen Tagen zwischen 0,25 pCt. und 0,75 pCt. Es gelang nicht, eine Ursache für diese Abweichungen zu ermitteln. Die Luftfeuchtigkeit war ausgeschaltet, denn das Präparat war immer in der feuchten Kammer; eine Abhängigkeit von der Temperatur liess sich auch nicht nachweisen. Es blieb also nichts übrig, als die Ursache der Unregelmässigkeiten in einer verschiedenen Erregbarkeit der Frösche (Rana fusca immer!) an den verschiedenen Tagen zu suchen. Diese Annahme hatte um so mehr für sich, als sich die Frösche im Allgemeinen viel erregbarer zeigten als im Winter: im Winter war die eben nicht anästhesirende Grenzconcentration für Cocain 0,25 pCt. gewesen bei 2,2 Volt des Accumulators, jetzt im Sommer, wo die Grenzconcentration bei 2,1 Volt doch hätte niedriger sein sollen, bewegte sie sich zwischen 0,5 pCt. und 0,75 pCt. Es ist von vornherein wahrscheinlich, dass mit dieser erhöhten Erregbarkeit der Sommerfrösche auch eine erhöhte Labilität einhergeht, so dass die Unterschiede in der Zeit der Gefangenschaft, in der Hungerzeit usw. von einem wesentlichen Einfluss sein können. Diesem Umstande Rechnung tragend blieb nichts anderes übrig, als eine ganze Versuchsreihe, d. h. die Bestimmung der Grenzconcentrationen zweier Substanzen und die Prüfung der Combination immer an einem Tage zu erledigen, auch für jede neue Versuchsreihe die Grenzconcentration von Neuem zu bestimmen. Nur so konnte man erwarten, Frösche von gleicher Erregbarkeit anzutreffen. Alle anfänglichen Versuche, bei denen eine Versuchsreihe über mehrere Tage sich erstreckte, mussten demgemäss unberücksichtigt bleiben.

Bezüglich der zu untersuchenden anästhesirenden Substanzen kam es uns jetzt darauf an, solche zu finden, die mit den im Winter untersuchten Anästheticis sicher nicht in eine chemische Gruppe gehörten. In einer Arbeit von Gradenwitz[1]) finden sich eine ganze Reihe von Substanzen aufgezählt, die dieser Anforderung genügten. Es gelangten von ihnen zur Untersuchung:

Antipyrin, Kalium sulfuricum, Kalium chloratum, Kalium nitricum, Magnesium sulfuricum, Calcium chloratum, Ammonium chloratum.

Es kam nun zunächst darauf an, von diesen Substanzen dem Gewebe des Frosches isotonische Lösungen herzustellen. Antipyrin erwies sich als osmotisch indifferent wie Cocain usw. und musste daher in physiologischer, 0,65proc., Kochsalzlösung gelöst werden. Von den anderen Substanzen gelang es leicht, die der physiologischen Kochsalzlösung aequimolecularen Lösungen zu berechnen. Tabelle 13 zeigt die betreffenden Werthe.

Tabelle 13.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Kalium sulfuricum . . . . | 1,9 pCt. | Magnesium sulfuricum . . . | 2,7 pCt. |
| Kalium chloratum . . . . | 0,83 „ | Calcium chloratum . . . . | 1,6 „ |
| Kalium nitricum . . . . . | 1,1 „ | Ammonium chloratum . . . | 0,59 „ |

1) Gradenwitz, R., Messungen der specifischen localanästhesirenden Kraft einiger Mittel. Inaug.-Diss. Breslau 1898.

Mehrfache zur Sicherheit angestellte Hämolyseversuche mit Froschblut ergaben niemals Hämolyse und zeigten also, dass die Unterschiede in der Ionisation praktisch keine Rolle spielten. Die nöthigen Verdünnungen dieser Substanzen wurden immer mit 0,65 proc. Kochsalzlösung hergestellt.

Höchst auffallend war nun die Thatsache, dass sich ausser Antipyrin nur die Kalisalze als unter den gewählten Bedingungen wirksam erwiesen. Magnesium sulfuricum, Calcium chloratum und Ammonium chloratum unterbrachen in isotonischer Lösung in 30 Minuten die Leitung nicht und schieden damit aus den weiteren Versuchen aus. Die folgenden Versuche wurden nun angestellt mit Combinationen von Cocain und Novocain einerseits, Antipyrin, Kalium sulfuricum, Kalium chloratum, Kalium nitricum andererseits. Die Protokolle mögen hier im Einzelnen folgen:

## Cocain + Antipyrin. 22. 7. 11.

Versuch No. 9. **Cocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 10 Uhr 50 Min. Vorm. | 2 | 6 |
| 11 „ 0 „ „ | 4 | 6 |
| 11 „ 6 „ „ | 4 | 6 |
| 11 „ 10 „ „ | 6 | 6 |
| 11 „ 15 „ „ | 7 | 5 |
| 11 „ 20 „ „ | > 100 | 6 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 11. **Antipyrin 2,25 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 3 Uhr 20 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 3 „ 30 „ „ | 3 | 5 |
| 3 „ 35 „ „ | 4 | 5 |
| 3 „ 40 „ „ | 5 | 6 |
| 3 „ 45 „ „ | 7 | 6 |
| 3 „ 50 „ „ | > 100 | 6 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 10. **Cocain 0,5 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 11 Uhr 25 Min. Vorm. | 7 | 4 |
| 11 „ 35 „ „ | 6 | 5 |
| 11 „ 40 „ „ | 5 | 5 |
| 11 „ 45 „ „ | 5 | 5 |
| 11 „ 50 „ „ | 5 | 5 |
| 11 „ 55 „ „ | 5 | 7 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 12. **Antipyrin 2 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 0 Min. Nachm. | 2 | 4 |
| 4 „ 10 „ „ | 4 | 5 |
| 4 „ 15 „ „ | 5 | 6 |
| 4 „ 20 „ „ | 7 | 5 |
| 4 „ 25 „ „ | 10 | 5 |
| 4 „ 30 „ „ | 15 | 6 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 13.

**Cocain 0,25 + Antipyrin 1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 40 Min. Nachm. | 1 | 6 |
| 4 „ 50 „ „ | 2 | 6 |
| 4 „ 55 „ „ | 4 | 6 |
| 5 „ 0 „ „ | 11 | 6 |
| 5 „ 5 „ „ | 14 | 6 |
| 5 „ 10 „ „ | 21 | 7 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

## Cocain + Kalium sulfuricum. 18. 7. 11.

Versuch No. 14. **Kal. sulf.** $\frac{1,9}{4}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 15 Min. Nachm. | 2 | 5 |
| 4 „ 27 „ „ | 5 | 3 |
| 4 „ 45 „ „ | > 100 | 3 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 15. **Kal. sulf.** $\frac{1,9}{8}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 20 Min. Nachm. | 2 | 8 |
| 5 „ 30 „ „ | 2 | 8 |
| 5 „ 40 „ „ | 2 | 7 |
| 5 „ 45 „ „ | 3 | 7 |
| 5 „ 50 „ „ | 3 | 7 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 16. **Cocain 1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 0 Min. Nachm. | 3 | 5 |
| 6 „ 13 „ „ | 6 | 9 |
| 6 „ 16 „ „ | 10 | 8 |
| 6 „ 22 „ „ | > 100 | 8 |

In 22 Min. Anästhesie.

Versuch No. 17. **Cocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 8 Uhr 15 Min. Nachm. | 2 | 5 |
| 8 „ 25 „ „ | 3 | 5 |
| 8 „ 30 „ „ | 3 | 4 |
| 8 „ 35 „ „ | 4 | 5 |
| 8 „ 40 „ „ | 6 | 7 |
| 8 „ 45 „ „ | 6 | 6 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 18.

**Cocain** $\frac{0,75}{2}$ **+ Kal. sulf.** $\frac{1,9}{16}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 8 Uhr 55 Min. Nachm. | 2 | 8 |
| 9 „ 5 „ „ | 2 | 6 |
| 9 „ 10 „ „ | 3 | 7 |
| 9 „ 15 „ „ | 5 | 9 |
| 9 „ 20 „ „ | > 100 | 9 |

In 25 Min. Anästhesie.

## Cocain + Kalium chloratum. 29. 7. 11.

Versuch No. 19. **Kal. chlorat. 0,83 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 30 Min. Nachm. | 1 | 1 |
| 4 „ 40 „ „ | > 100 | 1 |

In 10 Min. Anästhesie.

Versuch No. 20. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{2}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 0 Min. Nachm. | 1 | 4 |
| 5 „ 10 „ „ | 3 | 4 |
| 5 „ 15 „ „ | 3 | 3 |
| 5 „ 20 „ „ | 8 | 5 |
| 5 „ 25 „ „ | 8 | 4 |
| 5 „ 30 „ „ | 50 | 4 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 21. **Cocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 40 Min. Nachm. | 3 | 6 |
| 5 „ 50 „ „ | 3 | 7 |
| 5 „ 55 „ „ | 5 | 6 |
| 6 „ 0 „ „ | 4 | 7 |
| 6 „ 5 „ „ | 5 | 8 |
| 6 „ 10 „ „ | 3 | 11 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 22.

**Cocain** $\frac{0,75}{2}$ **+ Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{4}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 20 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 6 „ 31 „ „ | 1 | 3 |
| 6 „ 35 „ „ | > 100 | 2 |

In 15 Min. Anästhesie.

Versuch No. 23.

**Cocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 45 Min. Nachm. | 1 | 2 |
| 6 „ 55 „ „ | 1 | 1 |
| 7 „ 0 „ „ | 1 | 2 |
| 7 „ 5 „ „ | 96 | 1 |
| 7 „ 10 „ „ | > 100 | 2 |

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 24.

**Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 20 Min. Nachm. | 1 | 5 |
| 7 „ 30 „ „ | 2 | 5 |
| 7 „ 35 „ „ | 3 | 7 |
| 7 „ 41 „ „ | 3 | 7 |
| 7 „ 45 „ „ | 5 | 6 |
| 7 „ 50 „ „ | 13 | 6 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

## Cocain + Kalium chloratum. 15. 8. 11.

Versuch No. 25. **Cocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 0 Min. Nachm. | 5 | 5 |
| 4 „ 10 „ „ | 3 | 4 |
| 4 „ 15 „ „ | 4 | 4 |
| 4 „ 20 „ „ | 3 | 6 |
| 4 „ 25 „ „ | 5 | 5 |
| 4 „ 30 „ „ | 5 | 6 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 26. **Cocain 1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 40 Min. Nachm. | 1 | 6 |
| 4 „ 51 „ „ | 3 | 5 |
| 4 „ 55 „ „ | 3 | 5 |
| 5 „ 0 „ „ | 7 | 4 |
| 5 „ 5 „ „ | 13 | 6 |
| 5 „ 10 „ „ | > 100 | 5 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 27. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 20 Min. Nachm. | 1 | 4 |
| 5 „ 30 „ „ | 2 | 4 |
| 5 „ 40 „ „ | 2 | 3 |
| 5 „ 50 „ „ | 3 | 4 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 28. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 55 Min. Nachm. | 2 | 1 |
| 6 „ 5 „ „ | 1 | 2 |
| 6 „ 11 „ „ | 10 | 3 |
| 6 „ 15 „ „ | 21 | 3 |
| 6 „ 20 „ „ | > 100 | 5 |

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 29.

**Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 30 Min. Nachm. | 1 | 4 |
| 6 „ 40 „ „ | 5 | 3 |
| 6 „ 45 „ „ | 3 | 2 |
| 6 „ 50 „ „ | 2 | 3 |
| 6 „ 55 „ „ | 1 | 3 |
| 7 „ 0 „ „ | > 100 | 3 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 30.

**Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 15 Min. Nachm. | 1 | 2 |
| 7 „ 30 „ „ | 80 | 3 |
| 7 „ 35 „ „ | > 100 | 3 |

In 20 Min. Anästhesie.

## Cocain + Kalium chloratum. 16. 8. 11.

Versuch No. 31. **Cocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 9 Uhr 45 Min. Vorm. | 4 | 11 |
| 9 „ 55 „ „ | 5 | 8 |
| 10 „ 1 „ „ | 6 | 7 |
| 10 „ 10 „ „ | 7 | 6 |
| 10 „ 15 „ „ | 3 | 7 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 32. **Cocain 1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 10 Uhr 25 Min. Vorm. | 3 | 4 |
| 10 „ 35 „ „ | 4 | 4 |
| 10 „ 40 „ „ | 4 | 4 |
| 10 „ 45 „ „ | > 100 | 4 |

In 20 Min. Anästhesie.

Versuch No. 33. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{3}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 10 Uhr 55 Min. Vorm. | 2 | 9 |
| 11 „ 5 „ „ | 2 | 4 |
| 11 „ 10 „ „ | 3 | 4 |
| 11 „ 15 „ „ | 5 | 5 |
| 11 „ 20 „ „ | 5 | 5 |
| 11 „ 25 „ „ | 6 | 5 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 34. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{2}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 11 Uhr 35 Min. Vorm. | 2 | 3 |
| 11 „ 45 „ „ | 2 | 3 |
| 11 „ 51 „ „ | 2 | 2 |
| 11 „ 55 „ „ | 6 | 4 |
| 12 „ 0 „ „ | 7 | 3 |
| 12 „ 5 „ „ | 12 | 2 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 35.

**Cocain** $\frac{0,75}{2}$ **+ Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{6}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 12 Uhr 30 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 12 „ 40 „ „ | 1 | 5 |
| 12 „ 45 „ „ | 2 | 5 |
| 12 „ 50 „ „ | 3 | 3 |
| 12 „ 55 „ „ | 3 | 2 |
| 1 „ 0 „ „ | 2 | 4 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 36.

**Cocain** $\frac{0,75}{2}$ **+ Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{6}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 0 Min. Nachm. | 2 | 9 |
| 4 „ 25 „ „ | 4 | 4 |
| 4 „ 30 „ „ | > 100 | 5 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 37.

**Cocain** $\frac{0,75}{2}$ **+ Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{6}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 40 Min. Nachm. | 2 | 5 |
| 4 „ 50 „ „ | 2 | 4 |
| 4 „ 55 „ „ | 1 | 4 |
| 5 „ 0 „ „ | 1 | 4 |
| 5 „ 5 „ „ | 2 | 5 |
| 5 „ 10 „ „ | > 100 | 6 |

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 38.

**Cocain** $\frac{0,75}{2}$ **+ Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{6}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 20 Min. Nachm. | 3 | 1 |
| 5 „ 30 „ „ | 1 | 8 |
| 5 „ 35 „ „ | 1 | 8 |
| 5 „ 40 „ „ | 1 | 3 |
| 5 „ 45 „ „ | > 100 | 8 |

In 25 Min. Anästhesie.

## Cocain + Kalium nitricum. 30. 8. 11.

Versuch No. 39. **Cocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 3 Uhr 50 Min. Nachm. | 3 | 13 |
| 4 „ 0 „ „ | 3 | 8 |
| 4 „ 6 „ „ | 4 | 10 |
| 4 „ 10 „ „ | 3 | 10 |
| 4 „ 15 „ „ | 1 | 10 |
| 4 „ 20 „ „ | 80 | 8 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 40. **Cocain 1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 25 Min. Nachm. | 3 | 5 |
| 4 „ 35 „ „ | 4 | 4 |
| 4 „ 41 „ „ | 3 | 3 |
| 4 „ 45 „ „ | 4 | 4 |
| 4 „ 50 „ „ | > 100 | 5 |

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 41. **Kal. nitr.** $\frac{1,1}{4}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 5 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 5 „ 15 „ „ | 3 | 6 |
| 5 „ 20 „ „ | 3 | 6 |
| 5 „ 25 „ „ | 3 | 7 |
| 5 „ 30 „ „ | 1 | 7 |
| 5 „ 35 „ „ | 4 | 6 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 42. **Kal. nitr.** $\frac{1,1}{2}$ **pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 45 Min. Nachm. | 2 | 7 |
| 5 „ 55 „ „ | 2 | 4 |
| 6 „ 0 „ „ | 3 | 3 |
| 6 „ 5 „ „ | 4 | 6 |
| 6 „ 10 „ „ | > 100 | 7 |

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 43.

**Cocain 0,25 + Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 25 Min. Nachm. | 4 | 7 |
| 6 „ 36 „ „ | 2 | 7 |
| 6 „ 40 „ „ | 2 | 7 |
| 6 „ 45 „ „ | 3 | 7 |
| 6 „ 51 „ „ | 3 | 5 |
| 6 „ 55 „ „ | 3 | 6 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 44.

**Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 20 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 7 „ 30 „ „ | 3 | 3 |
| 7 „ 35 „ „ | 2 | 2 |
| 7 „ 41 „ „ | 3 | 3 |
| 7 „ 46 „ „ | 4 | 3 |
| 7 „ 50 „ „ | 8 | 2 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

## Novocain + Kalium sulfuricum. 10. 8. 11.

Versuch No. 45. **Novocain 0,5 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 3 Uhr 30 Min. Nachm. | 4 | 6 |
| 3 „ 40 „ „ | 7 | 3 |
| 3 „ 45 „ „ | 9 | 2 |
| 3 „ 50 „ „ | 10 | 4 |
| 3 „ 55 „ „ | 15 | 4 |
| 4 „ 0 „ „ | 18 | 3 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 46. **Novocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 10 Min. Nachm. | 2 | 4 |
| 4 „ 20 „ „ | 7 | 5 |
| 4 „ 25 „ „ | 10 | 3 |
| 4 „ 30 „ „ | 9 | 4 |
| 4 „ 35 „ „ | 12 | 4 |
| 4 „ 40 „ „ | 35 | 5 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 47. **Novocain 1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 50 Min. Nachm. | 3 | 3 |
| 4 „ 55 „ „ | — | 3 |

In 5 Min. Anästhesie.

Versuch No. 48. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{4}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 10 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 5 „ 20 „ „ | — | 5 |

In 10 Min. Anästhesie.

Versuch No. 49. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 30 Min. Nachm. | 1 | 6 |
| 5 „ 40 „ „ | 2 | 7 |
| 5 „ 45 „ „ | 3 | 7 |
| 5 „ 51 „ „ | 4 | 7 |
| 5 „ 55 „ „ | > 100 | 7 |

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 50. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 10 Min. Nachm. | 3 | 6 |
| 6 „ 20 „ „ | 2 | 3 |
| 6 „ 30 „ „ | 3 | 3 |
| 6 „ 40 „ „ | 3 | 2 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 51.

**Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ + Novocain $\frac{0,75}{2}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 50 Min. Nachm. | 2 | 4 |
| 7 „ 1 „ „ | 9 | 2 |
| 7 „ 8 „ „ | > 100 | 3 |

In 18 Min. Anästhesie.

Versuch No. 52.

**Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ + Novocain $\frac{0,25}{2}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 25 Min. Nachm. | 3 | 6 |
| 7 „ 35 „ „ | 8 | 7 |
| 7 „ 40 „ „ | > 100 | 6 |

Anästhesie in 15 Min.

## Novocain + Kalium chloratum. 7. 8. 11.

Versuch No. 53. **Novocain 0,5 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 3 Uhr 30 Min. Nachm. | 2 | 6 |
| 3 „ 41 „ „ | 3 | 4 |
| 3 „ 45 „ „ | 2 | 6 |
| 3 „ 50 „ „ | 4 | 5 |
| 3 „ 55 „ „ | 3 | 7 |
| 4 „ 0 „ „ | 3 | 7 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 56. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 55 Min. Nachm. | 3 | 6 |
| 5 „ 5 „ „ | 3 | 3? |
| 5 „ 10 „ „ | 4 | 8 |
| 5 „ 15 „ „ | 4 | 8 |
| 5 „ 20 „ „ | 3 | 8 |
| 5 „ 25 „ „ | 4 | 9 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 54. **Novocain 0,75 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 5 Min. Nachm. | 3 | 4 |
| 4 „ 15 „ „ | > 100 | 4 |

Anästhesie in 10 Min.

Versuch No. 57.

**Novocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 50 Min. Nachm. | 2 | 3 |
| 6 „ 0 „ „ | 4 | 3 |
| 6 „ 5 „ „ | 2 | 4 |
| 6 „ 10 „ „ | 5 | 5 |
| 6 „ 15 „ „ | 6 | 4 |
| 6 „ 20 „ „ | 5 | 4 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 55. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 25 Min. Nachm. | 5 | 7 |
| 4 „ 35 „ „ | 5 | 7 |
| 4 „ 40 „ „ | 6 | 6 |
| 4 „ 45 „ „ | 8 | 7 |
| 4 „ 50 „ „ | > 100 | 7 |

Anästhesie in 25 Min.

Versuch No. 58. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 30 Min. Nachm. | 1 | 3 |
| 6 „ 40 „ „ | 4 | 3 |
| 6 „ 45 „ „ | 5 | 3 |
| 6 „ 50 „ „ | 7 | 4 |
| 6 „ 55 „ „ | > 100 | 3 |

Anästhesie in 25 Min.

Versuch No. 59.

**Novocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 0 Min. Nachm. | 1 | 1 |
| 7 „ 10 „ „ | 1 | 2 |
| 7 „ 15 „ „ | 1 | 1 |
| 7 „ 21 „ „ | 1 | 1 |
| 7 „ 25 „ „ | 1 | 1 |
| 7 „ 30 „ „ | 1 | 1 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

## Novocain + Kalium chloratum. 9. 8. 11.

Versuch No. 60. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 3 Uhr 45 Min. Nachm. | 1 | 9 |
| 3 „ 55 „ „ | 1 | 6 |
| 4 „ 10 „ „ | 3 | 8 |
| 4 „ 15 „ „ | 5 | 9 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 61. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 20 Min. Nachm. | 2 | 5 |
| 4 „ 30 „ „ | 2 | 4 |
| 4 „ 35 „ „ | 2 | 4 |
| 4 „ 40 „ „ | — | 6 |

Anästhesie in 20 Min.

Versuch No. 62. **Novocain 0,5 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 50 Min. Nachm. | 2 | 3 |
| 5 „ 0 „ „ | 3 | 6 |
| 5 „ 6 „ „ | > 100 | 4 |

Anästhesie in 16 Min.

Versuch No. 63. **Novocain 0,25 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 30 Min. Nachm. | 1 | 4 |
| 6 „ 35 „ „ | 1 | 3 |
| 6 „ 40 „ „ | 2 | 4 |
| 6 „ 45 „ „ | 5 | 3 |
| 6 „ 50 „ „ | 4 | 4 |
| 6 „ 55 „ „ | 8 | 4 |
| 7 „ 0 „ „ | 7 | 5 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 64.

**Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4(!)}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 20 Min. Nachm. | 2 | 2 |
| 7 „ 30 „ „ | 7 | 2 |
| 7 „ 35 „ „ | 7 | 2 |
| 7 „ 50 „ „ | 80 | 2 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

## Novocain + Kalium nitricum. 14. 8. 11.

Versuch No. 65. **Kal. nitr. 1,1 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 4 Uhr 45 Min. Nachm. | 4 | 3 |
| 4 „ 57 „ „ | > 100 | 3 |

Anästhesie in 12 Min.

Versuch No. 66. **Kal. nitr. $\frac{1,1}{4}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 5 Min. Nachm. | 2 | 7 |
| 5 „ 15 „ „ | 10 | 5 |
| 5 „ 20 „ „ | > 100 | 5 |

Anästhesie in 15 Min.

Versuch No. 67. **Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 5 Uhr 30 Min. Nachm. | 2 | 10 |
| 5 „ 40 „ „ | 2 | 10 |
| 5 „ 45 „ „ | 1 | 10 |
| 5 „ 50 „ „ | 1 | 10 |
| 5 „ 55 „ „ | 2 | 8 |
| 6 „ 0 „ „ | 2 | 8 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 68. **Novocain 0,5 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 10 Min. Nachm. | 3 | 8 |
| 6 „ 20 „ „ | 5 | 6 |
| 6 „ 25 „ „ | > 100 | 5 |

Anästhesie in 15 Min.

Versuch No. 69. **Novocain 0,25 pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 6 Uhr 35 Min. Nachm. | 2 | 2 |
| 6 „ 45 „ „ | 3 | 3 |
| 6 „ 50 „ „ | 3 | 4 |
| 6 „ 55 „ „ | 4 | 4 |
| 7 „ 5 „ „ | 4 | 4 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 70.

**Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{16}$ pCt.**

| H | EA | E |
|---|---|---|
| 7 Uhr 20 Min. Nachm. | 1 | 6 |
| 7 „ 30 „ „ | 3 | 6 |
| 7 „ 35 „ „ | 3 | 6 |
| 7 „ 40 „ „ | 3 | 5 |
| 7 „ 45 „ „ | 5 | 4 |
| 7 „ 50 „ „ | 4 | 4 |

Keine Anästhesie in 30 Min.

Folgende Tabellen stellen die Werthe der Grenzconcentrationen un der Combinationen zusammen; — bedeutet: keine Anästhesie, + Anästhesi In Klammern sind die Versuchsnummern beigegeben.

Tabelle 14. **Cocain + Antipyrin.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 22. 7. 11. | Cocain 0,5 pCt. | — | (10) |
| | Antipyrin 2,0 pCt. | — | (12) |
| | Cocain 0,25 + Antipyrin 1,0 pCt. | -- | (13) |

Tabelle 15. **Cocain + Kalium sulfuricum.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8. 7. 11. | Cocain 0,75 pCt. | — | (17) |
| | Kal. sulf. $\frac{1,9}{8}$ pCt. | — | (15) |
| | Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt. | + | (18) |

Tabelle 16. **Cocain + Kalium chloratum.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 20. 7. 11. | Cocain 0,75 pCt. | — | (21) |
| | Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt. | — | (20) |
| | Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt. | + | (22) |
| | Cocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt. | + | (23) |
| | Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt. | — | (24) |
| 15. 8. 11. | Cocain 0,75 pCt. | — | (25) |
| | Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt. | — | (27) |
| | Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt. | + + | (29, 30) |
| 16. 8. 11. | Cocain 0,75 pCt. | — | (31) |
| | Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt. | — | (34) |
| | Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt. (!) | — + + + | (35—38) |

Tabelle 17. **Cocain + Kalium nitricum.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30. 8. 11. | Cocain 0,75 pCt. | — | (39) |
| | Kal. nitr. $\frac{1,1}{4}$ pCt. | — | (41) |
| | Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt. | — | (44) |

Tabelle 18. **Novocain + Kalium sulfuricum.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10. 8. 11. | Novocain 0,75 pCt. | — | (46) |
| | Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt. | — | (50) |
| | Novocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ pCt. | + | (51) |
| | Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ pCt. | + | (52) |

Tabelle 19. **Novocain + Kalium chloratum.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7. 8. 11. | Novocain 0,5 pCt. | — | (53) |
| | Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt. | — | (56) |
| | Novocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt. | — — | (57, 59) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9. 8. 11. | Novocain 0,25 pCt, | — | (63) |
| | Kal. chlorat. $\frac{0.83}{3}$ pCt. | — | (60) |
| | Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt. (!) | — | (64) |

Tabelle 20. **Novocain + Kalium nitricum.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14. 8. 11. | Novocain 0,25 pCt. | — | (69) |
| | Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt. | — | (67) |
| | Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{16}$ pCt. | — | (70) |

Bezeichnet man, wie gebräuchlich, die Steigerung der anästhesirenden Kraft einer Combination über die Addition (A) hinaus mit Potencirung (P), so ergibt sich also folgendes Resultat unserer Untersuchung (s. Tabelle 21).

Tabelle 21.

| | | |
|---|---|---|
| Cocain | + Antipyrin . . . . . | A |
| Cocain | + Kalium sulfuric. . . . . | P |
| Cocain | + Kalium chlorat. . . . . | P |
| Cocain | + Kalium nitric. . . . . | A |
| Novocain | + Kalium sulfur. . . . . | P |
| Novocain | + Kalium chlorat. . . . . | A |
| Novocain | + Kalium nitric. . . . . | A |

(N. B. Versuch 35 schien bei der Combination von Cocain + Kalium chloratum für eine einfache Addition zu sprechen; er kann aber hier nicht in Betracht kommen, da in diesem Falle von Kalium chloratum nicht die Hälfte der Grenzdosis 0,83 : 2, sondern die Hälfte von 0,83 : 3 zur Verwendung gekommen war.)

Dies Resultat ist sicher merkwürdig. Potencirung findet sich nur bei 3 von den untersuchten Combinationen, bei Cocain + Kalium sulfuricum, Novocain + Kalium sulfuricum und Cocain + Kalium chloratum. Letzteres ist besonders auffallend, da die Combination von Novocain + Kalium chloratum lediglich Addition ergab. Um hier ganz sicher zu gehen, wurden ausser den mehrfachen Wiederholungen Versuch 35—38 einerseits und Versuch 64 andererseits angestellt. Sie machten durch Abweichen von der Grenzconcentration das gefundene Resultat noch gewisser. Auch konnten wir bei Cocain + Kalium chloratum und Novocain + Kalium sulfuricum unter die Hälften der eben nicht anästhesirenden Grenzdosen hinuntergehen und erhielten doch noch Anästhesie. Am weitestgehenden war die Potencirung dabei bei der Combination von Novocain + Kalium sulfuricum (s. Tabelle 18). Bezeichnen x und y die Grenzconcentrationen, so anästhesirten hier nicht nur $^x/_2 + {}^y/_2$, sondern noch $^x/_6 + {}^y/_2$.

Die Resultate unserer Versuche aus beiden Versuchsperioden stehen zum Theil im Gegensatz zu Angaben, die v. Issekutz[1]) in einer kürzlich erschienenen Arbeit macht. v. Issekutz fand Potencirung bei der Combination von Antipyrin mit Cocain und von Novocain mit Eucain, in beiden Fällen konnten wir nur eine einfache Addition feststellen. Ausser

1) v. Issekutz, B., Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145. S. 448. 1912.

m hat nach v. Issekutz erst eine 6proc. Lösung von Novocain die-lbe anästhesirende Kraft wie eine 3,2proc. Lösung von Eucain, während ch unseren Untersuchungen Eucain um das Mehrfache schwächer ist s Novocain. Diese Unterschiede sind unserer Ansicht nach darauf zu-ckzuführen, dass v. Issekutz sich in seiner Versuchsanordnung an n Türck'schen Versuch anlehnt. Aehnliche Versuche hatten uns ein sultat ergeben, das für quantitative Untersuchungen zu ungenau er-hien, obwohl wir durch Zerstörung des Hirns und Herzligatur nervöse d circulatorische Einflüsse ausschalteten (z. B. vasomotorische und llkürliche motorische Bewegungen, resorptive Giftwirkung auf das Herz d auf das Rückenmark); v. Issekutz[1]) hat anscheinend diese Vor-htsmassregeln nicht angewendet.

Untersuchen wir jetzt unsere Resultate in Hinsicht auf Bürgi's setz, dass Körper einer Gruppe sich in ihrer Wirkung nur addiren, örper verschiedener Gruppen dagegen sich potenciren. Die in der ersten riode untersuchten Substanzen, Cocain, Novocain, Stovain, Alypin, ucain, Tropacocain, gehören trotz aller Verschiedenheit im Einzelnen le zu den Alkaloiden. Wenn also bei Combinationen immer nur Ad-tion nachzuweisen war, so könnte man das als Bestätigung des Gesetzes ffassen. Von der Combination Cocain-Antipyrin hätte man nach Bürgi gentlich annehmen müssen, dass sie Potencirung zeige, denn in der emischen Structur und Wirkungsweise sind Aehnlichkeiten nicht zu kennen, thatsächlich zeigte sie jedoch nur Addition. Noch viel krasser tt aber diese Abweichung von Bürgi's Gesetz zu Tage bei den Com-nationen von Cocain und Novocain mit den drei Kalisalzen. Nach ürgi hätte hier jedesmal Potencirung eintreten müssen. Thatsächlich schah das aber nur bei Cocain + Kalium sulfuricum, Cocain + Kalium loratum, Novocain + Kalium sulfuricum. Eine Combination mit Kalium tricum ergab nie Potencirung, andererseits auch wieder Novocain + alium chloratum nicht.

Man kann also wohl feststellen, dass Bürgi's Gesetz in seiner llgemeinheit nicht zu Recht besteht.

Eine andere Hypothese zu finden, von der aus die gesammten ge-ndenen Resultate verständlich wären, ist uns nicht gelungen. Wahr-heinlich kommen bei derartigen Vorgängen die verschiedensten Mecha-smen in Frage [s. darüber M. Kochmann[2])].

In der Ablehnung des Bürgi'schen Gesetzes in seiner Allgemeinheit immt das Ergebniss unserer Untersuchungen mit dem anderer Autoren erein. So konnten Breslauer und Woker[3]) in Versuchen an Ein-lligen, Colpidium colpoda, eine potencirte Wirkung auch bei Combination n Substanzen der gleichen Reihe constatiren, z. B. potencirten sich die rethane und Alkohole unter sich combinirt ebenso wie einzelne Nar-tica der Fettreihe, Alkohol, Aether, Urethan mit einander combinirt.

1) l. c.

2) Kochmann, M., Deutsche med. Wochenschr. S. 1589. 1912.

3) Breslauer, A. und Woker, G., Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 13. 282. 1912.

v. Issekutz[1]) konnte in Versuchen am Frosch und Straub[2]) am Warmblüter zeigen, dass die Opiumalkaloide miteinander combinirt z. Th. wenigstens potencirten Synergismus aufweisen (Morphium mit Narcotin oder Papaverin), was sowohl den Anschauungen wie den Untersuchungen Bürgi's widerspricht.

## Zusammenfassung.

1. Der Türck'sche Versuch ist trotz der angewandten Vorsichtsmaassregeln ungeeignet für quantitative Untersuchungen über Localanästhetica, da die Resultate zu schwankend sind; dagegen gelingt es mit der geschilderten Versuchsanordnung am N. ischiadicus des Frosches, einheitliche Resultate zu erhalten.
2. Von den gebräuchlichen Localanästheticis hat unter den gegebenen Versuchsbedingungen die stärkste anästhesirende Kraft das Cocain, es folgen Tropacocain, Novocain, Stovain, Alypin, Eucain.
3. Die Kalisalze zeigen eine starke anästhesirende Kraft, während Natrium-, Ammonium- und Magnesiumsalze in isotonischen Lösungen keine Anästhesie hervorriefen.
4. Bei den Combinationen von

| | |
|---|---|
| Cocain + Novocain, | Stovain + Alypin, |
| Cocain + Stovain, | Stovain + Eucain, |
| Cocain + Alypin, | Stovain + Tropacocain, |
| Cocain + Eucain, | Alypin + Eucain, |
| Cocain + Tropacocain, | Alypin + Tropacocain, |
| Novocain + Stovain, | Eucain + Tropacocain, |
| Novocain + Alypin, | Cocain + Antipyrin, |
| Novocain + Eucain, | Cocain + Kalium nitricum, |
| Novocain + Tropacocain, | Novocain + Kalium chloratum, |
| | Novocain + Kalium nitricum |

konnte lediglich Addition nachgewiesen werden.

Potencirung zeigten die Combinationen:

Cocain + Kalium sulfuricum,
Cocain + Kalium chloratum,
Novocain + Kalium sulfuricum.

5. Die Resultate stehen nicht im Einklang mit dem Bürgi'schen Gesetz in seiner Allgemeinheit.

---

1) v. Issekutz, B., Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145. S. 415. 1912.
2) Straub, W., Münchener med. Wochenschr. S. 1542. 1912.

# Lebenslauf.

Am 31. Juli 1888 in der Kreisstadt Fischhausen, Reg.-Bez. Königsberg in Pr., geboren, erhielt ich in der Taufe den Namen Leo. Meine Eltern sind der Königl. Rentmeister, Rechnungsrath Dominikus Zorn und Frau Anna, geb. Rohn. In Greifswald, wohin mein Vater inzwischen versetzt worden war, besuchte ich zunächst die katholische Volksschule, dann das städtische Gymnasium daselbst, das ich Ostern 1907 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Im Anschluss daran bezog ich die Königl. Universität meiner Vaterstadt, bestand im Juli 1909 die ärztliche Vorprüfung und im Mai 1912 die ärztliche Prüfung, auch das Tentamen rigorosum.

Während meiner Studienzeit nahm ich an den Vorlesungen und Uebungen folgender Herren Professoren und Docenten theil:

Adloff, v. Auwers, Beumer, Bleibtreu, Cohn, Gebb, Grawitz, Gross, Henkel, Heller, Hoffmann, Kallius, Kochmann, König, Kroemer, Lange, Löffler, Löhlein, Mangold, Mie, Müller, Payr, Peiper, Peter, Ritter, Römer, Schütt, Schultze, Schulz, Starke, Steyrer, Vorkastner.

Allen diesen meinen Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus, ganz besonders noch Herrn Prof. Dr. Kochmann für die Anregung und liebenswürdige Förderung der vorliegenden Arbeit, und Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. H. Schulz für die Erlaubniss, in seinem Institut zu arbeiten, und das Interesse, das er den Untersuchungen entgegenbrachte.